Aus dem Institut für Pharmakologie und experimentelle Therapie
der Universität Breslau

Untersuchungen zur Toxikologie des Natriumrhodanids

Zur Erlangung der Doktorwürde
der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät der Schlesischen
Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Rudolf Heilborn
Zahnarzt

Breslau 1930

Verlag von F. C. W. Vogel, Leipzig
1930

Aus dem Institut für Pharmakologie und experimentelle Therapie
der Universität Breslau

Untersuchungen zur Toxikologie des Natriumrhodanids

Zur Erlangung der Doktorwürde
der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät der Schlesischen
Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Rudolf Heilborn
cand. med. dent.

Breslau 1930

Verlag von F. C. W. Vogel, Leipzig
1930

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Berichterstatter: Prof. Riesser

Sonderabdruck aus
Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1930
Bd. 152, Heft 3/4

Untersuchungen zur Toxikologie des Natriumrhodanids

Gelegentlich der Untersuchung organischer Rhodanide[1]) wurde zu Vergleichszwecken als anorganisches Rhodanid das Natriumrhodanid mit herangezogen. Hierbei wurden Befunde erhoben, die so sehr von den bisherigen Anschauungen über Wirkung und Giftigkeit des Rhodanions abweichen, daß es gerechtfertigt war, diesen Befunden weiter nachzugehen. Kennzeichnend für die bisherigen Anschauungen ist eine Arbeit von Franz[2]) aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt, die zu dem Schluß kommt, daß »die Rhodanide nicht als Gifte im eigentlichen Sinne bezeichnet werden könnten«, und daß etwaige toxische Erscheinungen auf die Salzwirkung bezogen werden müssen. Auch sonst findet man in der Literatur fast ausschließlich die Ansicht vertreten, daß das Natriumrhodanid zu den indifferenten Salzen gehöre. Manche dieser Befunde mögen dadurch zu erklären sein, daß die Rhodanpräparate des Handels unterschiedliche, oft sehr erhebliche Mengen von Wasser enthalten. Einige Proben von Rhodannatrium des Handels wurden auf ihren Wassergehalt untersucht und ergaben folgende Werte:

Präparat	Natriumrhodanid	R. 1, über P_2O_5 im Vakuum getrocknet,	verlor	28,4%
»	»	R. 2, 2 Tage bei 80°	»	30,1%
»	»	W. 1, über P_2O_5 im Vakuum	»	26,0%
»	»	W. 1, 2 Tage bei 80°	»	26,1%

Um zu vergleichbaren Resultaten zu kommen, muß man daher von einem bis zur Gewichtskonstanz getrockneten reinen Präparat ausgehen,

1) Taubmann, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1930, Bd. 150, S. 257.
2) Franz, Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt 1912, Bd. 38, S. 435.

das sicherheitshalber vorher noch einmal aus siedendem Alkohol umkristallisiert wird.

Die hier angeschnittene Frage nach der Giftigkeit des Natriumrhodanids ist deshalb praktisch von Bedeutung, weil Behandlung mit Rhodansalzen in verschiedenen Formen geübt wird, so in der inneren Medizin zur Beeinflussung arteriosklerotischer Erscheinungen (Ersatz für Jod), gelgentlich auch mit der Absicht, sedativ zu wirken (Ersatz für Brom), schließlich auch in der Zahnheilkunde zur Behandlung pathologischer Erscheinungen der Mundhöhle, insonderheit der Karies[1]). Gerade diese Behandlung schien ihre Begründung in umfangreichen Erhebungen zu haben, aus denen hervorging, daß die Menge des im Speichel physiologisch vorkommenden Rhodans bei Karies erheblich vermindert ist. Es mag gleich darauf hingewiesen werden, daß diese Behandlungsversuche einer objektiven Kritik nicht standgehalten haben, daß aber schon hier Erscheinungen auftraten, die die Ungiftigkeit von Rhodanpräparaten stark in Zweifel stellen[2]).

Im folgenden werden die eigenen Befunde geschildert. In Bestätigung früherer Angaben wurde gefunden, daß eine einmalige Dosis von 0,2 bis höchstens 0,5 g NaSCN pro Kilogramm Kaninchen keinerlei akute abnorme Erscheinungen hervorruft. Beobachtet man aber die Tiere länger, so findet man, daß nach Ablauf von ein bis zwei Tagen ihr Verhalten sich ändert. Die Tiere sind auffallend ruhig, hocken in einer Ecke des Käfigs, fressen schlecht oder gar nicht. Im weiteren Verlauf bildet sich eine spastische Parese, besonders der hinteren Extremitäten aus. In diesem Zustand geht ein Teil der Kaninchen ein. Das Bild ändert sich aber, wenn man die Tiere zwingt, sich zu bewegen. In den frühen Stadien der Vergiftung zeigen sie dann eine auffallende Leistungsschwäche Nach einem kurzen Lauf liegen sie mit keuchender Atmung paretisch auf der Seite. Derselbe Versuch, zu einem späteren Zeitpunkt ausgeführt, ruft Spasmen, schließlich Krämpfe hervor, in deren Verlauf die Tiere eingehen. Man findet während dieser letzten Zeit bei den Kaninchen oft ganz abnorme Haltungen, die im wesentlichen wohl auf die Spasmen zurückzuführen sind. Als Extrem dieser Haltungsänderung kann gelegentlich beobachtet werden, daß die Tiere auf den gestreckten Beinen stehen, ähnlich der Normalhaltung z. B. eines Hundes. Die beschriebenen Bilder ließen sich bei subcutaner Gabe am sichersten erreichen, wenn man an zwei bis drei Tagen hintereinander je 0,15—0,2 g/kg subkutan gab. Gelegentlich waren kleinere Dosen wirksam, in einem Fall vertrug ein

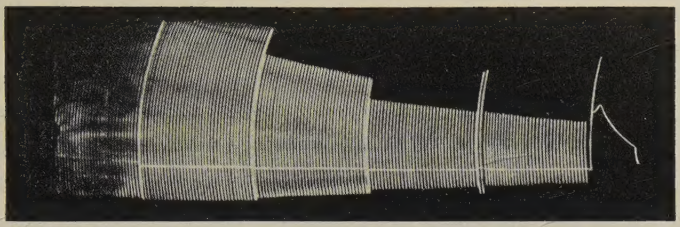
1) Lohmann, Arch. f. Zahnheilk. 1911, Bd. 12.
2) Kantorowiz und Speyer, Dtsch. Monatsschr. f. Zahnheilk. 1914.

Tier erheblich mehr (siebenmal 0,2 g/kg). Es soll hier noch einmal darauf hingewiesen werden, daß, um eine konstante und nicht durch fremde Beimengungen veränderte Wirkung zu bekommen, in allen Fällen mit einem umkristallisierten und zur Gewichtskonstanz getrockneten Rhodanpräparat gearbeitet wurde.

Wenn es auch schwer ist, die beschriebenen Bilder auf eine Salzwirkung zurückzuführen, so konnte dieser mögliche Einwand doch dadurch entkräftet werden, daß es gelang, dasselbe Vergiftungsbild mit denselben Mengen auch bei oraler Gabe herbeizuführen. Zweimal 0,2 g/kg, an zwei aufeinanderfolgenden Tagen in $2^1/_2$ %iger Lösung per os gegeben, führten ausnahmslos (acht Versuche) zu dem gleichen, vorangehend geschilderten Ergebnis. Eine einmalige Dosis von 0,2 g/kg per os wurde überstanden. Doch waren die Tiere tagelang darauf auffällig schlapp.

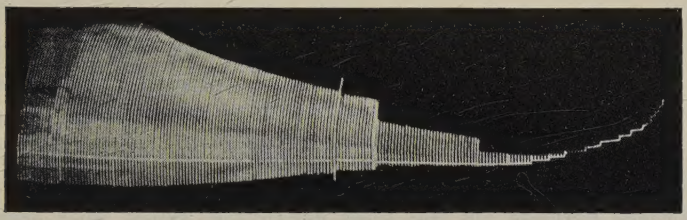
Die Befunde der Wirkung von Rhodaniden am isolierten Muskel ließen daran denken, ob vielleicht ähnliche Vorgänge sich nach oraler Rhodangabe am Gesamtorganismus abspielten. Daher wurde die Leistung des Kaninchenmuskels (M. tibialis anterior) vor und nach der Behandlung mit kleinen, nicht zum Tode führenden Rhodanmengen geprüft. Die Versuchsanordnung war folgende: Einem Kaninchen wurde der eine Musculus tibialis anterior in Äthernarkose entnommen und in der üblichen Weise in körperwarmer Ringerlösung an einem Schreibhebel in den Kreis eines Induktionsstromes eingeschaltet. Es wurde bei rhythmischer Reizung mit Öffnungsinduktionsschlägen im Abstand von 2 Sekunden die Ermüdungskurve geschrieben und besonders auf Entstehen einer Kontraktur geachtet. Nach Heilung der Operationswunde erhielt das Kaninchen dreimal 0,15 g/kg Natriumrhodanid per os, einige Zeit nach der letzten Rhodangabe wurde der entsprechende Muskel der anderen Seite entnommen und in gleicher Weise untersucht. In einer großen Reihe von Versuchen wurde gleichmäßig folgendes Resultat erhalten: Die Leistung des Muskels nach der Rhodanbehandlung ist meist von vornherein, an der Hubhöhe gemessen, geringer als die des Kontrollmuskels. Die Ermüdung tritt regelmäßig nach der Rhodanbehandlung erheblich früher ein. Dies kann so weit gehen, daß der Muskel schon nach ganz kurzer Zeit kaum noch wahrnehmbare Zuckungen leistet (s. Kurve 2b). Nach einigen Minuten der Reizung tritt auch regelmäßig die Neigung zur Kontraktur in Erscheinung. Der Ablauf solcher Versuche wird durch die folgenden Kurvenpaare wiedergegeben.

Es bildeten sich also offenbar unter Rhodan im lebenden Muskel im Organismus dieselben Veränderungen heraus, wie sie am isolierten



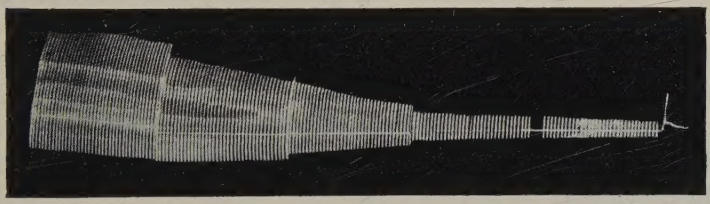
Min. 0 1—2 3—4 5—6 7—8 9

Kurve 1a. Kaninchen Nr. 11. Leistung des Musculus tibialis anterior dext. vor Rhodanbehandlung.



Min. 0 1 2 3—4 5—6 8

Kurve 1b. Kaninchen Nr. 11. Leistung des Musculus tibialis anterior sin. nach 3 × 0,15 g/kg NaSCN per os.



Min. 0 1—2 3—4 5—6 7—8 9

Kurve 2a. Kaninchen Nr. 33. Leistung des Musculus tibialis anterior sin. vor Rhodanbehandlung.

Min. 0 1 2 3 4 5

Kurve 2b. Kaninchen Nr. 33. Leistung des Musculus tibialis anterior dext. nach 3 × 0,15 g/kg NaSCN per os.

Anmerkung: Die Kurven 1a, 1b und 2a sind aus Gründen der Raumersparnis zum Teil mit unbewegter Trommel geschrieben; 2b nicht.

Frosch- und Säugetiermuskel beobachtet werden. Das Stadium der Leistungssteigerung, das für den isolierten Muskel bekannt ist, ist für den im Verbande des Organismus belassenen bereits gezeigt worden, allerdings mit einer Versuchsanordnung, die unseren heutigen Anforderungen an die Technik von Leistungsuntersuchungen nicht mehr entspricht[1]). Das spätere Stadium der Leistungsminderung und der Neigung zur Kontraktur durch Beeinflussung des gesamten Tieres konnte in diesen Versuchen gezeigt werden. Auffallend ist, wie lange nach Beendigung der Rhodangabe sich diese Befunde noch erheben lassen. Bei dem am längsten beobachteten Fall betrug der Abstand zwischen letzter Rhodangabe und zweitem Versuch zehn Tage.

Was den pathologisch-anatomischen Befund bei den unter Rhodan eingegangenen Tieren betrifft, so ist festzustellen, daß nach Gebrauch wenig konzentrierter Lösungen (1,25—2,5%) niemals Verätzungen und Blutungen gesehen wurden, wie sie Franz nach höheren Konzentrationen (4—8%) beschreibt. Auch dies spricht gegen eine Salzwirkung des Natriumrhodanids.

Weitere Befunde aus der oben genannten Arbeit über organische Rhodanide regten dazu an, auf etwaige Blutveränderungen auch durch Natriumrhodanid zu fahnden. Es war beobachtet worden, daß organische Rhodanide zum Teil erhebliche Blutgiftwirkungen entfalten, die durch Substitution mit einem anderen Blutgift (Anilin) noch erheblich gesteigert werden können. Es war nun die Frage, ob bereits dem Rhodananion in dieser Richtung eine Bedeutung zukam. In der Tat konnte festgestellt werden, daß in 14 von 15 Versuchen unter kleinen Rhodangaben (zweimal 0,2 g/kg per os) eine Verringerung der Erythrocytenmenge und des Hämoglobingehaltes um etwa 25% auftrat. Als Beispiel diene folgender Versuch:

Kaninchen 48.

Datum 1930	Gewicht in kg	Hämoglobin	Erythrocyten	Leukocyten	Bemerkungen
18. I.	1,44	70	4,20	3900	—
20. I.	1,42	68	4,24	10200	—
					0,2 g/kg Natriumrhodanid subkutan.
21. I.	1,32	59	3,6	6600	»
22. I.	1,2	50	3,3	8500	Urobilin ++.
23. I.	tot aufgefunden. Sektionsbefund negativ.				

1) v. Fürth und Schwarz, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1909, Bd. 129, S. 536.

Noch klarer kommt die blutzerstörende Wirkung zum Vorschein, wenn man wiederholt kleinere Dosen als in den vorhergehenden Versuchen gibt, nämlich 0,1 g/kg. Nur pflegt dann bis zum Eintritt der Anämie oft einige Zeit zu vergehen. Einen solchen, verhältnismäßig schnell ablaufenden Versuch zeigt das nächste Protokoll.

Kaninchen 137, 1,7 kg Gewicht.

Datum 1930	Hämoglobin	Erythrocyten	Trockengehalt in %	Bemerkungen
27. V.	93	5,4	16,5	0,1 g/kg NaSCN in 1,25%iger Lösung per os.
28. V.	78	5,6	19	
30. V.	91	5,5	—	
31. V.	85	4,9	17,7	
2. VI.	69	4,2	16,7	
3. VI.	49	3,0	11,7	—
4. VI.	35	2,5	13,1	Mittags heftige Krämpfe. Tod. Im Blasenharn Eiweiß ++.

Die Untersuchung des Trockengehaltes wurde angestellt, um sicher zu gehen, daß es sich nicht um eine Pseudoanämie handle. Wie ersichtlich, sinken die Werte zwar gegen Ende des Versuches ab, doch nicht in dem Ausmaß, daß der Blutbefund dadurch erklärt werden könnte. Es handelt sich offenbar nur um die bei jeder Anämie gefundene relative Zunahme des Wassergehaltes. Die hier verwendete 1,25%ige NaSCN-Lösung ist blutisotonisch und schließt eine Salzwirkung von vornherein aus.

Der Befund der erheblichen Giftwirkung des Natriumrhodanids zwang zu der Überlegung, ob vielleicht nicht das Rhodanion als solches, sondern erst nach Umwandlung in einen giftigeren Körper zu den beschriebenen Erscheinungen führt. Hier war in erster Linie an Veränderung zu Cyanid zu denken. Daß der Organismus eingeführtes Cyan zum großen Teil in Rhodan verwandelt, ist bekannt. Der entgegengesetzte Prozeß, Überführung von Rhodan in Cyan, ist bisher nicht bewiesen, liegt aber im Bereiche der Möglichkeit. Dagegen spricht auch nicht, daß diese Überführung im Reagenzglas verhältnismäßig schwer vonstatten geht. Bereitet doch auch die rein chemische Überführung von Cyan in Rhodan Schwierigkeiten. Es wurde deshalb untersucht, ob sich unter den Bedingungen des Tierexperimentes nach Rhodanvergiftung in den Organen Cyan nachweisen ließe. Dieser Versuch konnte um so eher unternommen werden, als uns die Methode von Brunswik und

Neureiter[1]) die Möglichkeit gibt, Cyan auch in Spuren mikrochemisch nachzuweisen. Nachdem die Brauchbarkeit der Methode an cyanvergifteten Mäusen als sicher erprobt war, wurden sowohl einzelne Organe als auch gesamte Tiere, die mit Rhodan tödlich vergiftet waren, auf Cyan untersucht. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß es weder bei akuter noch bei chronischer Vergiftung mit Natriumrhodanid jemals gelang, Cyan nachzuweisen.

Es muß also, nachdem eine Salzwirkung bei der beschriebenen Versuchsanordnung nicht in Frage kommt und die Möglichkeit einer Cyanvergiftung ausgeschlossen werden konnte, gefolgert werden, daß dem Rhodanion eine spezifische Giftwirkung zukommt. Aus diesem Befund ergibt sich die Notwendigkeit, bei der therapeutischen Verwendung von Rhodaniden mehr Vorsicht als bisher walten zu lassen.

Diese Arbeit wurde mit Unterstützung der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft ausgeführt.

1) Brunswik und Neureiter, Wien. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 28, S. 623.

Lebenslauf.

Am 5. Juni 1907 bin ich, Rudolf Heilborn, in Gleiwitz als Sohn des Kaufmanns Wilhelm Heilborn geboren.

Von 1916 bis 1926 besuchte ich das Gymnasium in Gleiwitz, an dem ich am 4. März 1926 die Reifeprüfung ablegte. Vom 1. Mai 1926 bis 26. März 1928 studierte ich in Würzburg, wo ich auch das Physikum bestand. Vom 26. April 1928 bis 15. März 1930 studierte ich in Breslau, wo ich am 13. November 1929 mein Staatsexamen beendete.

Im Wintersemester 1929/1930 arbeitete ich im Institut für Pharmakologie und experimentelle Therapie an meiner Doktordissertation.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.